



(21) Aktenzeichen: P 33 46 814.1  
 (22) Anmeldetag: 23. 12. 83  
 (23) Offenlegungstag: 28. 6. 84

(30) Unionspriorität: (22) (33) (31)

27.12.82 JP P226685-82

(71) Anmelder:

Eisai Co., Ltd., Tokio / Tokyo, JP

(74) Vertreter:

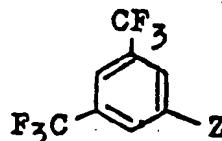
Eitle, W., Dipl.-Ing.; Hoffmann, K., Dipl.-Ing.  
 Dr.rer.nat.; Lehn, W., Dipl.-Ing.; Füchsle, K.,  
 Dipl.-Ing.; Hansen, B., Dipl.-Chem. Dr.rer.nat.;  
 Brauns, H., Dipl.-Chem. Dr.rer.nat.; Görg, K.,  
 Dipl.-Ing.; Kohlmann, K., Dipl.-Ing., Pat.-Anw.; Nette,  
 A., Rechtsanw., 8000 München

(22) Erfinder:

Harigaya, Yasuji, Funabashi, Chiba, JP; Ogura,  
 Hiroo, Ibaraki, JP; Mihara, Mitsuo, Tsuchiura,  
 Ibaraki, JP; Yamanaka, Motosuke, Abiko, Chiba, JP;  
 Yamatsu, Kiyomi, Kamakura, Kanagawa, JP

(54) Carbonsäureamidderivate, Verfahren zu deren Herstellung und Arzneimittel, welche diese enthalten

Carbonsäureamidderivate, Verfahren zu deren Herstellung und Arzneimittel, welche diese enthalten.  
 Es werden neue Carbonsäureamidverbindungen oder Carboximidverbindungen der allgemeinen Formel



worin Z die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat, sowie  
 deren pharmazeutisch annehmbaren Salze beschrieben,  
 sowie Verfahren zu deren Herstellung und Arzneimittel, welche  
 diese enthalten. Diese neuen Verbindungen sind wirk-  
 same Arzneimittel für die Behandlung, Vorbeugung und  
 Verbesserung von Krankheiten, die mit cerebralen Disfunk-  
 tionen sowie dadurch verursachten Symptomen zusam-  
 menhängen.

ORIGINAL INSPECTED

PATENTANWÄLTE - DIPLO-ING. W. EITLE - DR. RER. NAT. K. HOFFMANN - DIPLO-ING. W. LEHN  
 DIPLO-ING. K. FUCHSLE - DR. RER. NAT. B. HANSEN - DR. RER. NAT. H.-A. BRAUNS - DIPLO-ING. K. GÖRG  
 DIPLO-ING. K. KOHLMANN - RECHTSANWALT A. NETTE

39 614 o/wa

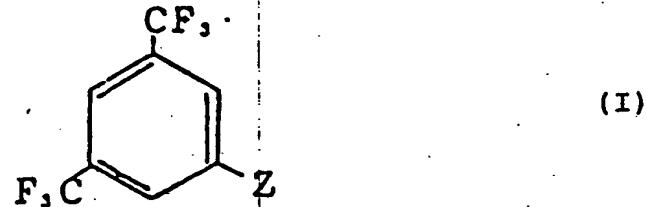
- 1 -

EISAI CO., LTD., TOKYO / JAPAN

Carbonsäureamidderivate, Verfahren zu deren Herstellung und Arzneimittel, welche diese enthalten

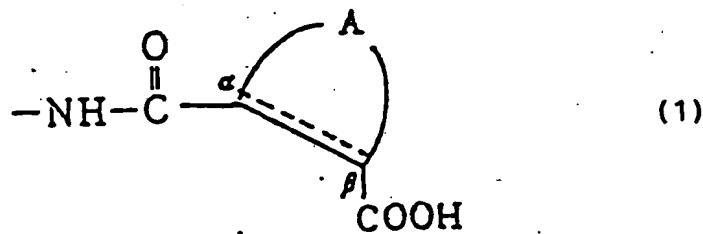
P A T E N T A N S P R U C H E

1. Carbonsäureamidderivat der allgemeinen Formel (I)



worin Z: eine Gruppe der allgemeinen Formel

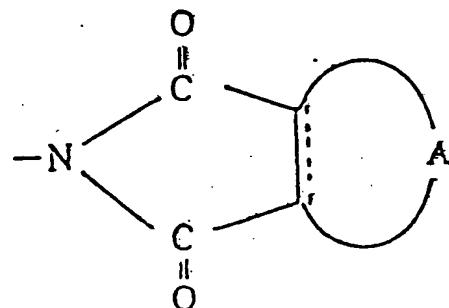
10



- 2 -

oder eine Gruppe der allgemeinen Formel

5

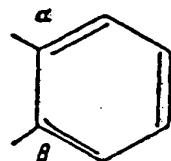


(2)

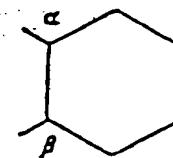
10

worin A zusammen mit den beiden mit  $\alpha$  und  $\beta$  bezeichneten Kohlenstoffatomen eine Gruppe der Formel

15

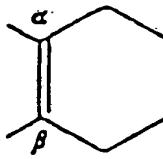


, eine Gruppe der Formel

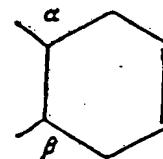


20

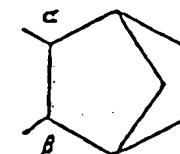
Formel



, eine Gruppe der Formel

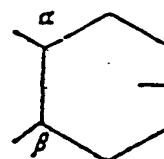
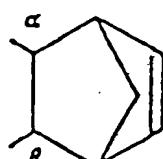


, eine Gruppe der



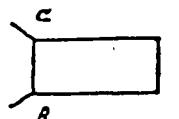
25

Formel

-CH<sub>3</sub>

, eine Gruppe der

30

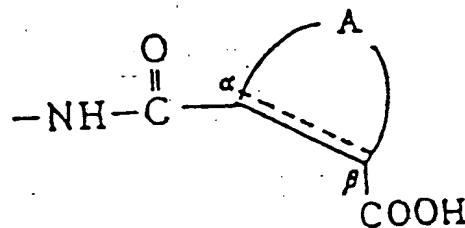


- 3 -

und ----- eine Einfach- oder Doppelbindung bedeuten, sowie Salze davon.

2. Carbonsäureamid gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass Z eine Gruppe der allgemeinen Formel

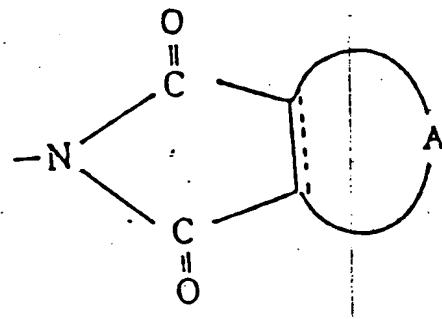
10



bedeutet.

15. 3. Carbonsäureamid gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass Z eine Gruppe der allgemeinen Formel

20



25

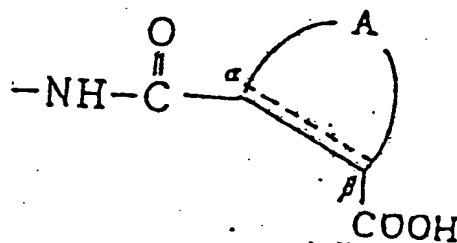
bedeutet.

4. Carbonsäureamid gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass Z eine Gruppe der allgemeinen Formel

30

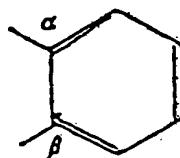
- 4 -

5



bedeutet und A eine Gruppe der Formel

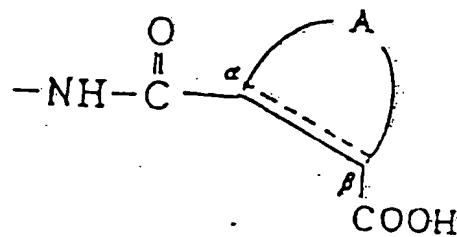
10



bedeutet.

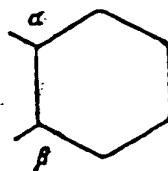
5. Carbonsäureamid gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass Z eine Gruppe der Formel

20



bedeutet und A eine Gruppe der Formel

25



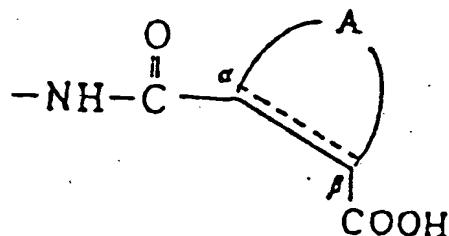
bedeutet.

30

- 5 -

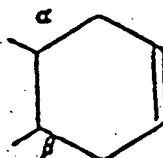
6. Carbonsäureamid gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass Z eine Gruppe der allgemeinen Formel

5



10

bedeutet und A eine Gruppe der Formel



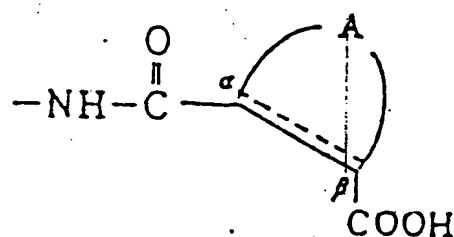
15

ist.

7. Carbonsäureamid gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass Z eine Gruppe der allgemeinen Formel

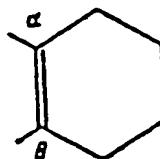
20

25



bedeutet und A eine Gruppe der Formel

30

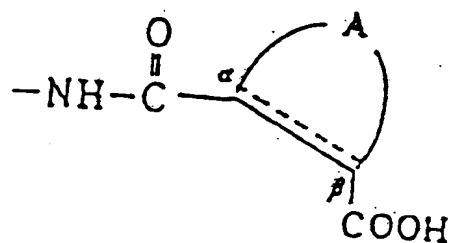


- 6 -

ist.

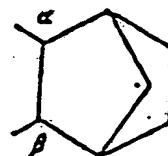
8. Carbonsäureamid gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass Z eine Gruppe der allgemeinen Formel

10



bedeutet und A eine Gruppe der Formel

15

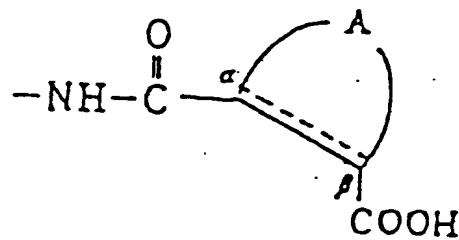


ist.

20

9. Carbonsäureamid gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass Z eine Gruppe der allgemeinen Formel

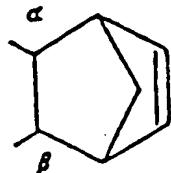
25



30

bedeutet und A eine Gruppe der Formel

- 7 -

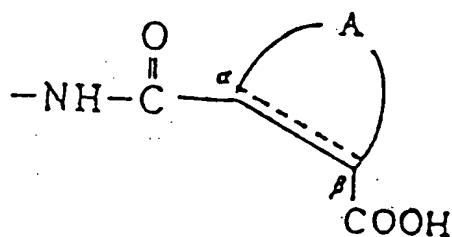


5

ist.

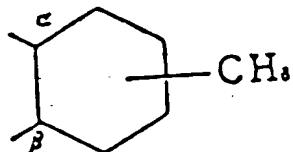
10. 10. Carbonsäureamid gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass Z eine Gruppe der allgemeinen Formel

15



bedeutet und A eine Gruppe der Formel

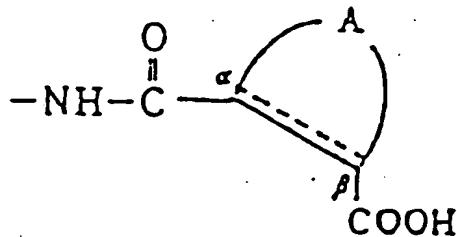
20



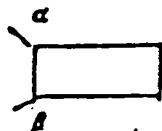
ist.

25 11. 11. Carbonsäureamid gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass Z eine Gruppe der allgemeinen Formel

30



bedeutet und A eine Gruppe der Formel



5 ist.

12. Cis-2--(3,5-bistrifluormethyl)-phenyl-aminocarbonyl-cyclohexancarbonsäure.

10 13. Trans-2--(3,5-bistrifluormethyl)-phenyl-aminocarbonyl-cyclohexancarbonsäure.

14. Cis-6--(3,5-bistrifluormethyl-phenyl)-aminocarbonyl-3-cyclohexencarbonsäure.

15 15. 2--(3,5-Bistrifluormethyl-phenyl)-aminocarbonyl-1-cyclohexencarbonsäure.

20 16. Cis-endo-3--(3,5-bistrifluormethyl-phenyl)-aminocarbonyl-bicyclo-(2,2,1)-heptan-2-carbonsäure.

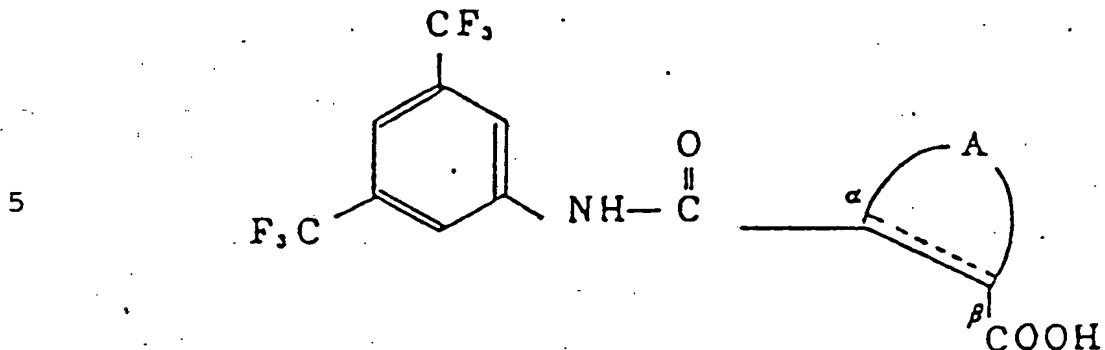
17. Cis-2--(3,5-bistrifluormethyl-phenyl)-aminocarbonyl-4(5)-methyl-cyclohexancarbonsäure.

25 18. N-(3,5-Bistrifluormethyl-phenyl)-cyclohexan-1,2-dicarboximid.

19. N-(3,5-Bistrifluormethyl-phenyl)-4-cyclohexen-1,2-dicarboximid.

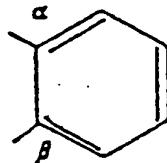
30 20. Verfahren zur Herstellung einer Carbonsäureamid-verbindung der allgemeinen Formel

- 9 -

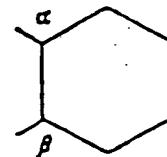


10 worin A zusammen mit zwei Kohlenstoffatomen, die mit  $\alpha$  und  $\beta$  bezeichnet sind, eine Gruppe der Formel

15

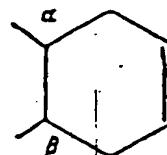
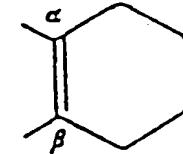


, eine Gruppe der Formel

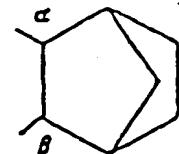


20

Formel

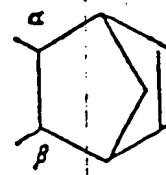
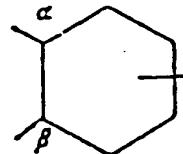


, eine Gruppe der



25

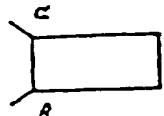
Formel



, eine Gruppe der

oder eine Gruppe der Formel

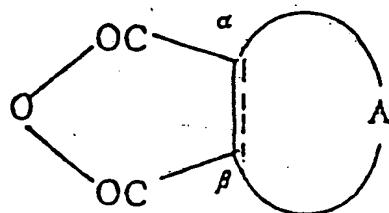
30



- 10 -

bedeutet und ----- eine Einfach- oder Doppelbindung darstellt, dadurch gekennzeichnet, dass man 3,5-Bistrifluormethylanilin mit einem Carbonsäureanhydrid der allgemeinen Formel

5

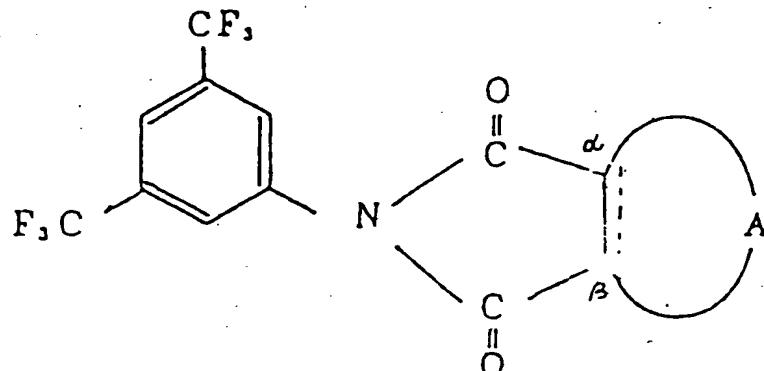


10

in welcher A die vorher angegebene Bedeutung hat, umgesetzt.

21. Verfahren zur Herstellung einer Carboximidverbindung der allgemeinen Formel

20



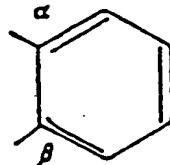
25

worin A zusammen mit den zwei Kohlenstoffatomen, die mit  $\alpha$  und  $\beta$  bezeichnet sind, eine Gruppe der Formel

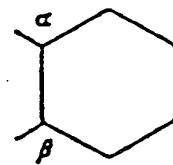
30

- 11 -

5

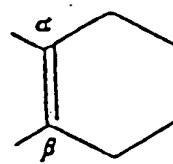


eine Gruppe der Formel

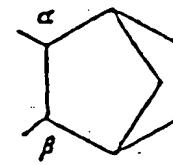


10

eine Gruppe der Formel

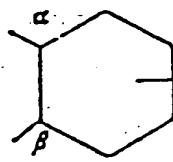


eine Gruppe der Formel

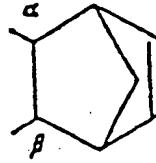


15

Formel

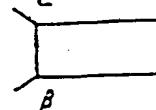


oder eine Gruppe der Formel



eine Gruppe der

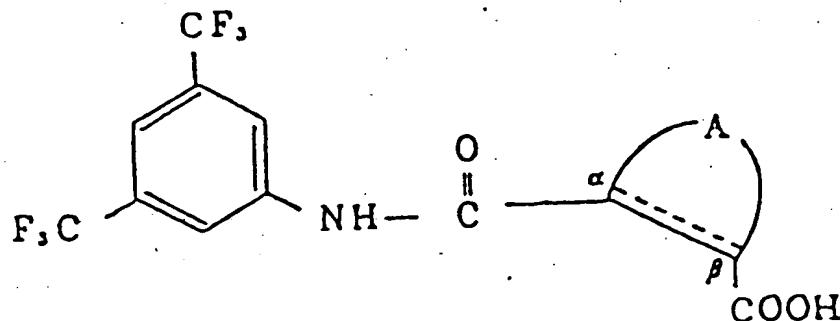
20



25

bedeutet und ----- eine Einfach- oder Doppelbindung darstellen, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Carbonsäureamidverbindung der allgemeinen Formel

30



- 12 -

worin A die vorher angegebene Bedeutung hat, dehydratisiert.

22. Arzneimittel, gekennzeichnet durch

5 einen Gehalt an einer Verbindung der Formel (I) gemäss Anspruch 1 neben einem pharmazeutisch annehmbaren Träger oder Verdünnungsmittel.

23. Arzneimittel gemäss Anspruch 22 für die Behandlung

10 von cerebralen Disfunktionen und deren Folgeerscheinungen, einschliesslich Epilepsie und den Folgeerscheinungen von cerebrovaskulären Erkrankungen und Kopfverletzungen.

15

20

25

30

- 13 -

EISAI CO., LTD., TOKYO / JAPAN

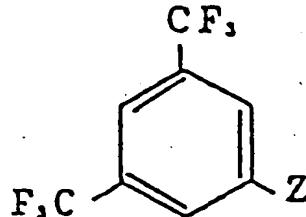
Carbonsäureamidderivate, Verfahren zu deren Herstellung und Arzneimittel, welche diese enthalten

Die Erfindung betrifft neue Carbonsäureamidverbindungen oder Carboximidverbindungen, ein Verfahren zu deren Herstellung und Arzneimittel, welche diese enthalten.

5

Die Erfindung betrifft insbesondere Carbonsäureamidverbindungen oder Carboximidverbindungen der allgemeinen Formel

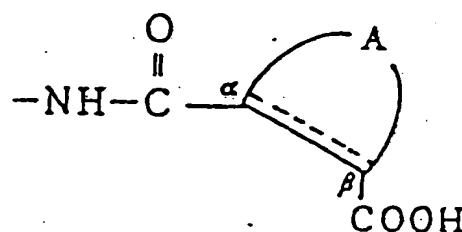
10



- 14 -

sowie deren Salze, worin Z bedeutet: eine Gruppe der allgemeinen Formel

5

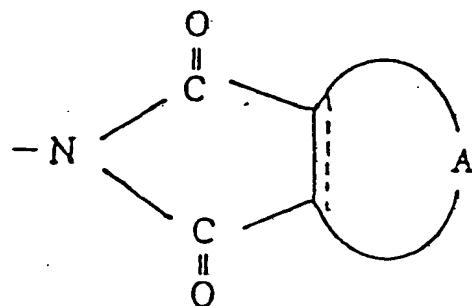


(1)

10

oder eine Gruppe der allgemeinen Formel

15



(2)

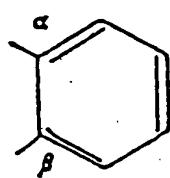
20

worin A zusammen mit den beiden mit  $\alpha$  und  $\beta$  bezeichneten Kohlenstoffatomen eine Gruppe der Formel

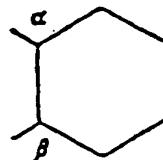
25

30

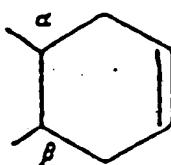
- 15 -



, eine Gruppe der Formel

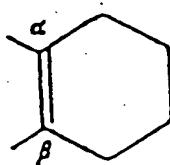


5 eine Gruppe der Formel

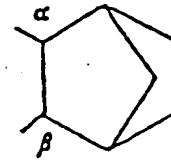


, eine Gruppe der

Formel

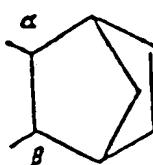


, eine Gruppe der Formel



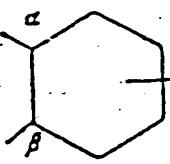
10

eine Gruppe der Formel



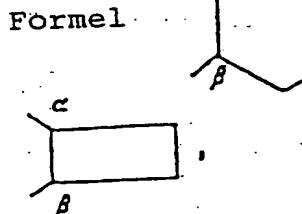
, eine Gruppe der

Formel



, oder eine Gruppe der Formel

15



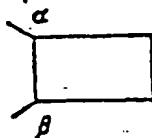
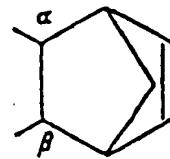
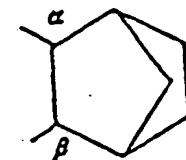
20

und ----- eine Einfach- oder Doppelbindung bedeutet.

Die Erfindung betrifft auch ein Verfahren zu deren Herstellung und Arzneimittel welche diese enthalten.

25

A in der allgemeinen Formel (I) bedeutet eine der nachfolgenden Gruppen



30

wobei diese Gruppen in stereoisomeren Formen vorliegen können und häufig als Exo- und Endoformen und als Cis- und Transformen vorliegen. Alle solche Stereoisomere sind durch die vorliegende Erfindung umfasst.

5

Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen schliessen beispielsweise Salze von Na, K, Ca und Mg ein.

Die erfindungsgemäßen Carbonsäureamidverbindungen 10 sind neue bisher nicht in der Literatur beschriebene Verbindungen, von denen jetzt festgestellt wurde, dass sie ausgezeichnete krampflösende, antihypoxische, angstlösende und sedative Aktivitäten aufweisen und deshalb zur Behandlung, Vorbeugung und Verbesserung 15 von cerebralen Disfunktionen, wie Epilepsie oder den Folgeerscheinungen von cerebrovaskulären Erkrankungen, den Folgeerscheinungen von Kopfverletzungen und dergleichen geeignet sind. Darüber hinaus sind diese Verbindungen zur Behandlung, Vorbeugung und 20 Verbesserung von einer Reihe von durch die Krankheiten verursachten Symptomen geeignet, wobei diese Symptome Krämpfe, Verwirrung und Bewusstlosigkeit, Gedächtnisschwäche und Unsicherheit bei Bewegungen einschliessen. Weiterhin haben die erfindungsgemäßen 25 Verbindungen auch eine Antiulcus-, antiasthmatische, Hypocholesterin- und entzündungshemmende Aktivität und sie sind als Antiulcusmittel, Antiasthmamittel, als Hypocholesterinmittel und als entzündungshemmende Mittel geeignet. Es wurde festgestellt, dass die vorerwähnten Verbindungen überraschenderweise die vorerwähnten Aktivitäten aufweisen.

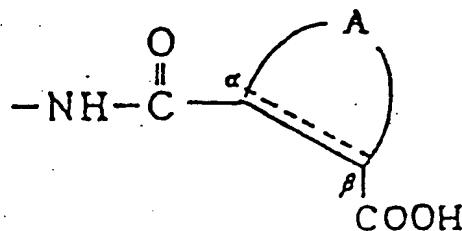
Aufgabe der Erfindung ist es deshalb, neue Verbindungen zur Verfügung zu stellen, die als Arzneimittel für die Behandlung, Vorbeugung und Verbesserung von Cerebralerkrankungen geeignet sind, wie Epilepsie,  
5 Folgeerscheinungen von cerebrovaskulären Erkrankungen, Folgeerscheinungen von Kopfverletzungen und dergleichen, und die auch als Arzneimittel zur Behandlung, Vorbeugung und Verbesserung von einer Reihe von Symptomen, die durch Krankheiten verursacht werden, geeignet sind,  
10 z.B. bei Epilepsie, den Folgeerscheinungen von cerebrovaskulären Erkrankungen, Kopfverletzungen und dergleichen, und wobei diese Symptome Krämpfe, Bewusstseinsstörungen, Gedächtnisschwäche oder Bewegungsunsicherheit einschliessen. Weiterhin sind die erfindungsgemässen Verbindungen auch als Antiulcusmittel, Antiasthmatische, Hypocholesterinmittel und entzündungshemmende Mittel geeignet.

Ein weiteres Ziel der Erfindung ist es, Verfahren zur Herstellung der neuen, als Arzneimittel geeigneten Verbindungen zu zeigen.  
20

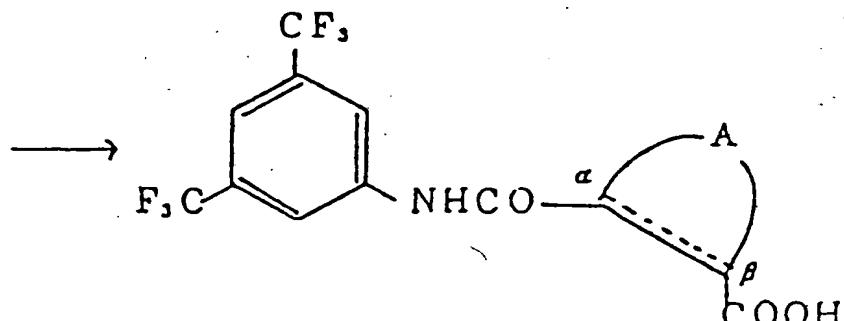
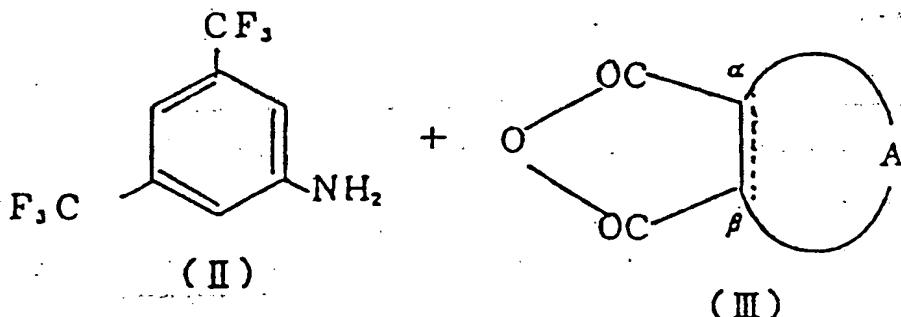
Einbezogen in die Aufgabe ist es auch, Arzneimittel herzustellen, welche die vorgenannten Verbindungen enthalten, die die vorerwähnte Arzneimittelwirkung  
25 aufweisen.

Die Verbindungen (I) gemäss der Erfindung können auf verschiedene Weise hergestellt werden. Beispiele für geeignete Herstellungsverfahren werden nachfolgend beschrieben:  
30

5 (1) Bedeutet Z in der Formel (I) eine Gruppe  
der allgemeinen Formel



10 worin A die vorher angegebene Bedeutung hat,



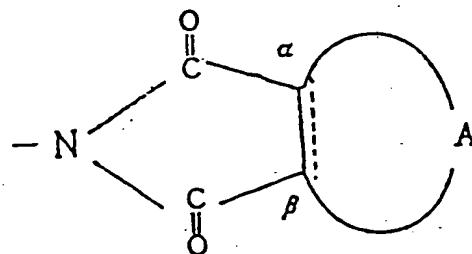
so wird 3,5-Bistrifluormethylanilin der Formel (II)  
mit einem Carbonsäureanhydrid der Formel (III) in  
üblicher Weise unter Erhalt der gewünschten Verbin-  
30 dung (I) umgesetzt. Dabei erfolgt die Umsetzung in  
der Wärme, gewöhnlich bei Raumtemperatur oder bei

- 19 -

Temperaturen von etwa 150°C oder weniger, in einem Lösungsmittel, wie beispielsweise Benzol Chlor, Toluol, Isopropylether oder Acetonitril.

5 (2) Bedeutet Z in der Formel (I) eine Gruppe der allgemeinen Formel

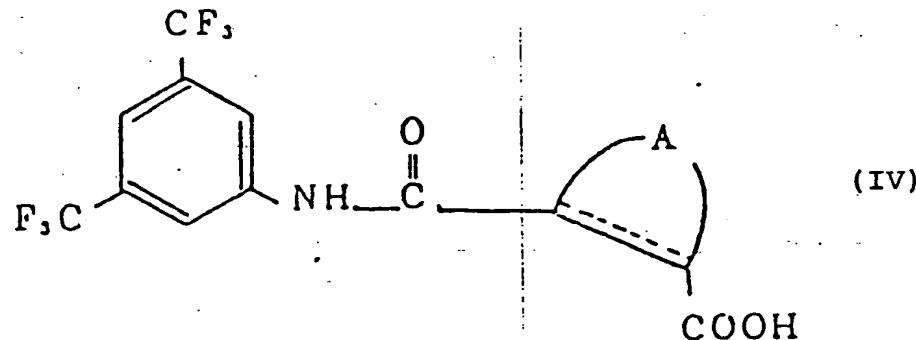
10



15

so wird das Carbonsäureamid (IV)

20



25

das im Verfahren (1) hergestellt wurde, dehydratisiert, indem man es auf eine Temperatur von 180 bis 220°C in Abwesenheit eines Lösungsmittels erwärmt oder indem man es mit Thionylchlorid eine Zeit lang in einem nicht-protonischen Lösungsmittel, wie Benzol oder Toluol, rückflussbehandelt. Nach Beendigung der Umsetzung wird

das Lösungsmittel verdampft, wobei man die rohe Imidverbindung erhält.

Alternativ gibt man das beim Verfahren (1) verwendete  
5 Carbonsäureanhydrid in einer äquimolaren Menge zu  
3,5-Bistrifluormethylanilin und die erhaltene Verbin-  
dung wird dann dehydratisiert, indem man sie in Abwe-  
senheit eines Lösungsmittels auf eine Temperatur zwi-  
schen etwa 180 und 220°C erwärmt.

10

(3) Liegt die Carbonsäureamidverbindung gemäss  
der Erfindung, erhalten nach den Verfahren (1) oder (2),  
in der cis-Form vor, so kann man die Umwandlung dieser  
15 Verbindung in die trans-Form in folgender Weise durch-  
führen:

Die entsprechende cis-Verbindung wird bei einer Tem-  
peratur von 50 bis 100°C 5 bis 10 Mal in einer wäss-  
rigen alkalischen Lösung, wie NaOH oder KOH, umge-  
20 setzt und dann mit verdünnter Mineralsäure neutrali-  
siert und anschliessend mit einem geeigneten organi-  
schen Lösungsmittel extrahiert. Das extrahierte Ma-  
terial wird getrocknet und das Lösungsmittel abge-  
dampft, wobei man die gewünschte trans-Form erhält.

25

Typische erfindungsgemässen Verbindungen sind nach-  
folgend aufgeführt, ohne dass dadurch eine Beschrän-  
kung erfolgen soll:

30 Cis-2-(3,5-bistrifluormethylphenyl)-aminocarbonyl<sup>7</sup>-  
cyclohexancarbonsäure

- 21 -

Trans-2-(3,5-bistrifluormethylphenyl)-aminocarbonyl<sup>7</sup>-cyclohexancarbonsäure

5 Cis-6-(3,5-bistrifluormethylphenyl)-aminocarbonyl<sup>7</sup>-3-cyclohexencarbonsäure

10 2-(3,5-bistrifluormethylphenyl)-aminocarbonyl<sup>7</sup>-1-cyclohexencarbonsäure

15 2-(3,5-Bistrifluormethylphenyl)-aminocarbonyl<sup>7</sup>-benzoësäure

20 Cis-2-(3,5-bistrifluormethylphenyl)-aminocarbonyl<sup>7</sup>-cyclobutancarbonsäure

15 Trans-2-(3,5-bistrifluormethylphenyl)-aminocarbonyl<sup>7</sup>-cyclobutancarbonsäure

25 Cis-endo-3-(3,5-bistrifluormethylphenyl)-aminocarbonyl<sup>7</sup>-5-bicyclo-(2,2,1)-hepten-2-carbonsäure

Trans-3-(3,5-bistrifluormethylphenyl)-aminocarbonyl<sup>7</sup>-5-bicyclo-(2,2,1)-hepten-2-carbonsäure

30 Cis-endo-3-(3,5-bistrifluormethylphenyl)-aminocarbonyl<sup>7</sup>-bicyclo-(2,2,1)-heptan-2-carbonsäure

Trans-3-(3,5-bistrifluormethylphenyl)-aminocarbonyl<sup>7</sup>-bicyclo-(2,2,1)-heptan-2-carbonsäure

30 Cis-2-(3,5-bistrifluormethylphenyl)-aminocarbonyl<sup>7</sup>-4(5)-methyl-cyclohexancarbonsäure

## Cis-2-[(3,5-bistrifluormethylphenyl)-aminocarbonyl]-4(5)-methyl-cyclohexancarbonsäure

5 N-(3,5-Bistrifluormethylphenyl)-cis-cyclohexan-1,2-dicarboximid

10 N-(3,5-Bistrifluormethylphenyl)-4-cyclohexen-1,2-dicarboximid

15 N-(3,5-Bistrifluormethylphenyl)-1-cyclohexen-1,2-dicarboximid

20 N-(3,5-Bistrifluormethylphenyl)-trans-cyclohexan-1,2-dicarboximid

25 N-(3,5-Bistrifluormethylphenyl)-cis-endo-bicyclo-(2,2,1)-heptan-2,3-dicarboximid

30 N-(3,5-Bistrifluormethylphenyl)-cis-endo-5-bicyclo-(2,2,1)-hepten-2,3-dicarboximid

35 N-(3,5-Bistrifluormethylphenyl)-cis-cyclobutan-1,2-dicarboximid

40 N-(3,5-Bistrifluormethylphenyl)-phthalimid

45 N-(3,5-Bistrifluormethylphenyl)-4(5)-methyl-cyclohexan-1,2-dicarboximid.

50 Die Wirkung der erfindungsgemässen Verbindungen wird in den nachfolgenden Versuchen näher erläutert.

## VERSUCHE

(1) Aktivität gegen durch Elektroschock verursachte Krämpfe

5

Die Wirkung der erfundungsgemäßen Verbindungen bei elektroschockbehandelten Mäusen wurde nach der Methode von Goodman et al (Goodman L.S., Singh Grewal M., Brown W.C. und Swingard E.A., J. Pharmacol. Exp. Ther., 108, 168-176 (1953)) durchgeführt. 2 Stunden nach oraler Verabreichung der Testverbindungen wurde ein Strom (25 mA, 0,25 sek.) mit einer Elektroschockvorrichtung (hergestellt von Unique Medical) an die Tiere angelegt. Die Ergebnisse werden in Tabelle 1 gezeigt.

15

Testverbindungen

Verbindung A: Cis-2-(3,5-bistrifluormethyl)-phenylaminocarbonyl-cyclohexancarbonsäure  
20 (Beispiel 1)

Verbindung B: Trans-2-(3,5-bistrifluormethyl)-phenylaminocarbonyl-cyclohexancarbonsäure  
25 (Beispiel 2)

Verbindung C: Cis-6-(3,5-bistrifluormethyl-phenyl)-aminocarbonyl-3-cyclohexencarbonsäure  
30 (Beispiel 3)

Verbindung D: 2-(3,5-bistrifluormethyl-phenyl)-aminocarbonyl-1-cyclohexencarbonsäure (Beispiel 4)

Verbindung E: Cis-endo-3-/(3,5-bistrifluormethyl-phenyl)-aminocarbonyl-7-bicyclo-(2,2,1)-heptan-2-carbonsäure (Beispiel 10)

5 Verbindung F: Cis-2-/(3,5-bistrifluormethyl-phenyl)-aminocarbonyl-7-4(5)-methyl-cyclohexan-carbonsäure (Beispiel 12)

10 Verbindung G: N-(3,4-Bistrifluormethylphenyl)-cyclohexan-1,2-dicarboximid

Verbindung H: N-(3,5-Bistrifluormethylphenyl)-4-cyclohexen-1,2-dicarboximid

15

Tabelle 1

AKTIVITÄT GEGEN DURCH ELEKTROSCHOCK VERURSACHTE KRÄMPFE

20	Dosis mg/kg p.o. Testverbindung	Inhibierung (%) der Tonusextension (n = 8)				
		320	80	40	20	10
	Verbindung A	100	100	100	50	25
	Verbindung B	100	0			
25	Verbindung C	100	100	100	100	12,5
	Verbindung D	100	0			
	Verbindung E	100	0			
	Verbindung F	100	100	50		
	Verbindung G	100	100	25		
30	Verbindung H	87,5	50			

(2) Anti-Metrazol-Aktivität, Anti-Hypoxie-Aktivität und akute Toxizität

(a) Die Anti-Metrazol-Aktivität der erfindungsgemässen Verbindungen wurde an männlichen STD-ddY-Mäusen untersucht. Die Verbindungen A und C, welche repräsentative Verbindungen der erfindungsgemässen Verbindungen sind, zeigten in Dosen von 20 bis 80 mg/kg einen dosisabhängigen Antagonismus gegenüber metrazolinduziertem Krampftod.

(b) Die antagonistische Aktivität der erfindungsgemässen Verbindungen gegenüber der durch Kaliumcyanid verursachten Mortalität wurde an männlichen STD-ddY-Mäusen untersucht. Sowohl Verbindung A als auch Verbindung C wiesen eine wirksame antihypoxische Aktivität in einem Dosisbereich von 10 bis 20 mg/kg p.o. auf.

(c) Die akute Toxizität der erfindungsgemässen Verbindungen ist verhältnismässig niedrig. Die Werte für die orale LD<sub>50</sub> beträgt bei den Verbindungen A und C bei Mäusen zwischen 1.000 und 2.000 mg/kg.

Diese Ergebnisse zeigen, dass die erfindungsgemässen Verbindungen sehr gute Anti-Krampf-Aktivität und antihypoxische Aktivität aufweisen und dass man daher

annehmen kann, dass sie eine Tranquulizerwirkung haben. Es liegt daher auf der Hand, dass sie offensichtlich für die Behandlung, Vorbeugung und Verbesserung von Krankheiten geeignet sind, bei denen cerebrale Disfunktionen vorliegen, wie bei Epilepsie sowie bei den Folgeerscheinungen von cerebrovaskulären Erkranken und den Folgen von Kopfverletzungen und dergleichen.

10 Die erfindungsgemässen Verbindungen haben eine niedrige Toxizität und eine hohe Sicherheit und können deshalb kontinuierlich über längere Zeiträume verabreicht werden. Daher ist die vorliegende Erfindung auch unter diesem Gesichtspunkt sehr nützlich.

15 Bei der Verabreichung der erfindungsgemässen Verbindungen an Patienten mit den vorerwähnten Erkrankungen können die Dosen in einem grossen Bereich variieren, je nach der Art der Erkrankung, dem Zustand des Patienten, der Art der Verbindung und dem Alter des Patienten. Im allgemeinen reicht eine Menge von etwa 10 bis 1.000 mg und vorzugsweise von etwa 50 bis 300 mg pro Tag für einen Erwachsenen bei oraler oder parenteraler Verabreichung aus. Arzneimittel, welche die erfindungsgemässen Verbindungen enthalten, können als Pulver, 20 Granulate, Tabletten, Kapseln oder als injizierbare Zusammensetzungen unter Verwendung von üblichen Trägern nach üblichen pharmazeutischen Methoden hergestellt werden.

25 Zur Herstellung von festen oralen Zubereitungen wird das Arzneimittel mit einem Trägerstoff vermischt und

gegebenenfalls gibt man ein Bindemittel, ein Zerfalls-  
mittel, ein Schmiermittel, einen Farbstoff, einen  
Geschmacksstoff etc., dazu und bildet dann in üblicher  
Weise Tabletten, beschichtete Tabletten, Pulver, Kap-  
5 seln oder dergleichen aus.

Als Trägermittel kommen beispielsweise Lactose, Mais-  
stärke, weisser Zucker, Glucose, Sorbit, kristalline  
Cellulose, Siliciumdioxid etc., in Frage. Geeignete  
10 Binder sind beispielsweise Polyvinylalkohol, Polyvinyl-  
ether, Ethylcellulose, Methylcellulose, Gummiarabikum,  
Tragacanth, Gelatine, Shellac, Hydroxypropylcellulose,  
Hydroxypropylstärke, Polyvinylpyrrolidon etc.. Geeigne-  
te Zerfallsmittel, die man verwenden kann, sind bei-  
15 spielsweise Stärke, Agar, Gelatinepulver, kristalline  
Cellulose, Calciumcarbonat, Natriumbicarbonat, Calcium-  
citrat, Dextrin, Pectin etc.. Als Schmiermittel kom-  
men beispielsweise Magnesiumstearat, Talkum, Polyethy-  
lenglykol, Siliciumdioxid, gehärtete Pflanzenöle etc.,  
20 in Frage. Als Farbstoffe können solche verwendet wer-  
den, die als Additive zu Arzneimitteln zugelassen sind.  
Als Geschmacksstoffe kann man beispielsweise Kakaopul-  
ver, Menthol, aromatische Säuren, Minzöl, Kampfer,  
Zimtpulver etc., verwenden. Tabletten und dergleichen  
25 können selbstverständlich in geeigneter Weise mit Zucker,  
Gelatine oder dergleichen überzogen sein, sofern dies  
erforderlich ist.

Zur Herstellung einer injizierbaren Lösung wird der  
30 Wirkstoff mit einem pH-Einstellungsmittel, einem  
Puffer, einem Stabilisator, einem löslichmachenden

Mittel etc., soweit erforderlich, vermischt und dann für subkutane, intramuskulare, intravenöse Injektionen usw., in üblicher Weise zubereitet.

5 Nachfolgend wird ein Beispiel für eine Arzneimittelzubereitung gegeben, die als aktiven Bestandteil Cis-2-(3,5-bistrifluormethylphenyl)-aminocarbonyl-cyclohexancarbonsäure enthält. Diese wird später als Wirkstoff bezeichnet und stellt eine repräsentative 10 erfindungsgemäße Verbindung dar.

Zubereitungsbeispiel (Tablette)

Wirkstoff	10 g
15 kristalline Cellulose	90 g
Maisstärke	66 g
Hydroxypropylcellulose	10 g
Magnesiumstearat	4 g

20 Eine Mischung der obigen Komponenten wurde zu Tabletten mit einem Gewicht von jeweils 180 mg in üblicher Weise verarbeitet.

25 Die Erfindung wird weiterhin in den Beispielen beschrieben.

Beispiel 1Cis-2-[(3,5-bistrifluormethylphenyl)-aminocarbonyl]-cyclohexancarbonsäure

5

Eine Mischung aus 2,3 g (0,01 Mol) 3,5-Bistrifluormethylanilin und 1,5 g (0,01 Mol) Cis-Cyclohexan-1,2-dicarbonsäureanhydrid wurde bei Raumtemperatur in Isopropylether gerührt. Die ausgefallenen Kristalle wurden abfiltriert, wobei man 3,0 g der Titelverbindung erhielt.

10

Ausbeute: 80 %

Schmelzpunkt: 169 bis 170°C (Zersetzung)

15

Elementaranalyse für  $C_{16}H_{15}NO_3F_6$ 

Berechnet (%): C 50,26 H 3,70 N 3,66

Gefunden (%): 50,27 3,92 3,63

20

Beispiel 2Trans-2-[(3,5-bistrifluormethylphenyl)-aminocarbonyl]-cyclohexancarbonsäure

Man arbeitet wie in Beispiel 1, verwendet jedoch als Ausgangsmaterial 2,3 g 3,5-Bistrifluormethylanilin und 1,5 g (0,01 Mol) Trans-cyclohexan-1,2-dicarbonsäureanhydrid. Dabei erhält man die Titelverbindung.

25

30

- 30 -

Schmelzpunkt: 177 bis 179°C

Elementaranalyse für  $C_{16}H_{15}NO_3F_6$ 

5 Berechnet (%): C 50,26 H 3,70 N 3,66  
 Gefunden (%): 50,36 4,01 3,52

10 Beispiel 3

Cis-6-/(3,5-bistrifluormethylphenyl)-aminocarbonyl-7-3-cyclohexencarbonsäure

15 Man arbeitet wie in Beispiel 1, verwendet jedoch als Ausgangsmaterial 2,3 g 3,5-Bistrifluormethylanilin und 1,5 g 4-Cyclohexendicarbonsäureanhydrid. Man erhält die Titelverbindung.

20 Schmelzpunkt: 166 bis 167°C

Elementaranalyse für  $C_{16}H_{13}NO_3F_6$ 

Berechnet (%): C 50,40 H 3,44 N 3,67  
 25 Gefunden (%): 50,48 3,42 3,59

- 31 -

Beispiel 42-[(3,5-Bistrifluormethylphenyl)-aminocarbonyl-1-cyclohexencarbonsäure

5

Man arbeitet wie in Beispiel 1, verwendet jedoch als Ausgangsmaterialien 2,3 g 3,5-Bistrifluormethylanilin und 1,5 g 1-Cyclohexen-1,2-dicarbonsäureanhydrid, wobei man die Titelverbindung erhält.

10

Schmelzpunkt: 112 bis 114°C

Elementaranalyse für  $C_{16}H_{13}NO_3F_6$

15

Berechnet (%) :	C 50,39	H 3,44	N 3,67
Gefunden (%) :	50,29	3,39	3,60

20

Beispiel 52-[(3,5-Bistrifluormethylphenyl)-aminocarbonyl-1-benzoesäure

25

Man arbeitet wie in Beispiel 1, verwendet jedoch als Ausgangsmaterial 2,3 g 3,5-Bistrifluormethylanilin und 1,5 g Phthalsäureanhydrid, wobei man die Titelverbindung erhält.

30

Schmelzpunkt: 186°C (Zersetzung)

Elementaranalyse für  $C_{16}H_9NO_3F_6$

Berechnet (%): C 51,05 H 2,39 N 3,66  
 Gefunden (%): 50,93 2,40 3,71

5

Beispiel 6

10 Cis-2-/(3,5-bistrifluormethylphenyl)-aminocarbonyl-7-cyclobutancarbonsäure

15 Man arbeitet wie in Beispiel 1 und erhält aus 2,3 g 3,5-Bistrifluormethylanilin und 1,1 g Cyclobutan-1,2-dicarbonsäureanhydrid als Ausgangsmaterial die Titelverbindung.

Schmelzpunkt: 217°C (Zersetzung)

20 Elementaranalyse für  $C_{14}H_{11}NO_3F_6$

Berechnet (%): C 47,32 H 3,12 N 3,94  
 Gefunden (%): 47,10 3,05 3,84

25

Beispiel 7

30 Trans-2-/(3,5-bistrifluormethylphenyl)-aminocarbonyl-7-cyclobutancarbonsäure

5,0 g Cis-2-/(3,5-bistrifluormethylphenyl)-aminocarbonyl-7-cyclobutancarbonsäure wurden bei 50°C während 3

- 33 -

Stunden in 10 %-iger wässriger Natronlauge behandelt. Anschliessend wurde mit verdünnter Salzsäure neutralisiert, mit Ethylacetat extrahiert und das erhaltene Produkt aus Acetonitril umkristallisiert, wobei man 5 3,4 g der Titelverbindung erhielt.

Ausbeute: 68 %

Schmelzpunkt: 170 bis 171°C

10 Elementaranalyse für  $C_{14}H_{11}NO_3F_6$

Berechnet (%): C 47,32 H 3,12 N 3,94

Gefunden (%): 47,36 3,14 3,92

15

Beispiel 8

20 Cis-endo-3-/(3,5-bistrifluormethylphenyl)-aminocarbonyl-5-bicyclo-(2,2,1)-hepten-2-carbonsäure

Ausgehend von 2,3 g 3,5-Bistrifluormethylanilin und 1,6 g Cis-endo-5-norbornen-2,3-carbonsäureanhydrid, erhält man nach der Arbeitsweise des Beispiels 1 die 25 Titelverbindung.

Schmelzpunkt: 169,5 bis 171°C

Elementaranalyse für  $C_{17}H_{13}NO_3F_6$

30

Berechnet (%): C 51,91 H 3,34 N 3,56

Gefunden (%): 52,18 3,33 3,56

Beispiel 9

Trans-3-/(3,5-bistrifluormethylphenyl)-aminocarbonyl-5-bicyclo-(2,2,1)-hepten-2-carbonsäure

5

4,5 g Cis-endo-3-/(3,5-bistrifluormethylphenyl)-aminocarbonyl-5-bicyclo-(2,2,1)-hepten-2-carbonsäure wurden bei 80°C 2 Stunden in 5 %-iger wässriger Natronlauge umgesetzt. Das Produkt wurde mit verdünnter Salzsäure neutralisiert, mit Ethylacetat extrahiert und dann aus Acetonitril umkristallisiert, wobei man 2,2 g der Titelverbindung erhielt.

10

10

Schmelzpunkt: 212 bis 213°C

15

Elementaranalyse für  $C_{17}H_{13}NO_3F_6$

Berechnet (%): C 51,91 H 3,34 N 3,56

Gefunden (%): 51,93 3,30 3,60

20

Beispiel 10

25 Cis-endo-3-/(3,5-bistrifluormethylphenyl)-aminocarbonyl-5-bicyclo-(2,2,1)-heptan-2-carbonsäure

Ausgehend von 2,3 g 3,5-Bistrifluormethylanilin und 1,6 g Cis-endo-bicyclo-(2,2,1)-heptandicarbonsäureanhydrid wurde nach der Arbeitsweise von Beispiel 1 die Titelverbindung erhalten.

30

-35 -

Schmelzpunkt: 169 bis 170°C

Elementaranalyse für  $C_{17}H_{13}NO_3F_6$ 

5	Berechnet (%)	C 51,91	H 3,34	N 3,56
	Gefunden (%)	51,93	3,30	3,50

10 Beispiel 11

Trans-3-/(3,5-bistrifluormethylphenyl)-aminocarbonyl-7-  
bicyclo-(2,2,1)-heptan-2-carbonsäure

15 Ausgehend von 2,3 g 3,5-Bistrifluormethylanilin und  
 3,5 g Cis-endo-2-/(3,5-bistrifluormethylphenyl)-  
 aminocarbonyl-7-bicyclo-(2,2,1)-heptan-2-carbonsäure  
 wurde nach der Arbeitsweise des Beispiels 7 die Titel-  
 verbindung erhalten.

20

Schmelzpunkt: 238 bis 239°C

Elementaranalyse für  $C_{17}H_{15}NO_3F_6$ 

25	Berechnet (%)	C 51,65	H 3,83	N 3,54
	Gefunden (%)	51,87	3,81	3,56

30

Beispiel 12

Cis-2-/(3,5-bistrifluormethylphenyl)-aminocarbonyl-7-4(5)-methyl-cyclohexancarbonsäure

5

Ausgehend von 2,3 g 3,5-Bistrifluormethylanilin und 1,6 g 4-Methylcyclohexancarbonsäure wurde nach der Arbeitsweise des Beispiels 1 die Titelverbindung erhalten.

10

Schmelzpunkt: 174 bis 175°C

Elementaranalyse für  $C_{17}H_{17}NO_3F_6$

15

Berechnet (%): 51,38 H 4,32 N 3,52  
Gefunden (%): 51,49 4,34 3,49

20

Beispiel 13

N-(3,5-Bistrifluormethylphenyl)-cyclohexan-1,2-di-carboximid

25

7,3 g der in Beispiel hergestellten Amidcarbonsäure wurden bei einer Temperatur von 180°C während 2 Stunden dehydratisiert. Das Produkt wurde aus einem Lösungsmittelgemisch (1:1) von Isopropylether und n-Hexan umkristallisiert, wobei man 3,5 g der Titelverbindung erhielt.

30

- 37 -

Schmelzpunkt: 85 bis 87°C

Elementaranalyse für  $C_{16}H_{13}NO_2F_6$ 

5	Berechnet (%) :	C 52,60	H 3,59	N 3,83
	Gefunden (%) :	52,63	3,62	3,83

10 Beispiel 14

N-(3,5-Bistrifluormethylphenyl)-4-cyclohexen-1,2-dicarboximid

15 Nach dem Verfahren gemäss Beispiel 13 wurde die Titelverbindung erhalten.

Schmelzpunkt: 150 bis 152°C

20 Elementaranalyse für  $C_{16}H_{11}NO_2F_6$ 

Berechnet (%) :	C 52,89	H 3,05	N 3,85
Gefunden (%) :	53,03	3,13	3,83

25

Beispiele 15 bis 19

30 In diesen Beispielen werden die Herstellung der erfundungsgemässen Metallsalze und deren Eigenschaften beschrieben

Herstellungsverfahren

10 mMol Cis-2-/(3,5-bistrifluormethylphenyl)-aminocarbonyl<sup>7</sup>-cyclohexancarbonsäure wurden in 100 ml  
5 0,1N NaOH-Methanol-Lösung gelöst. Das Lösungsmittel wurde bis zur Trockne abgedampft, wobei man Natrium-cis-2-/(3,5-bistrifluormethylphenyl)-aminocarbonyl<sup>7</sup>-cyclohexancarboxylat erhielt. Schmelzpunkt 259-260°C (Zersetzung).

10 Ausgehend von der entsprechenden Amidcarbonsäure wurden folgende Verbindungen erhalten:

15 Natrium-trans-2-/(3,5-bistrifluormethylphenyl)-aminocarbonyl<sup>7</sup>-cyclohexancarboxylat, Schmelzpunkt oberhalb 280°C;

20 Natrium-cis-6-/(3,5-bistrifluormethylphenyl)-aminocarbonyl<sup>7</sup>-3-cyclohexancarboxylat, Schmelzpunkt 226 bis 227°C (Zersetzung);

25 Natrium-2-/(3,5-bistrifluormethylphenyl)-aminocarbonyl<sup>7</sup>-1-cyclohexancarboxylat, Schmelzpunkt 125 bis 127°C;  
Natrium-cis-2-/(3,5-bistrifluormethylphenyl)-aminocarbonyl<sup>7</sup>-4(5)-methyl-cyclohexancarboxylat, Schmelzpunkt 165°C (Zersetzung).